

Curso Intensivo
**“Urología – Nefrología en pediatría ambulatoria:
actualización y controversias”**

**Comité Nacional de Pediatría General Ambulatoria -SAP
Setiembre de 2008**

Resumen de disertaciones

SEDIMENTO URINARIO: NORMAL Y PATOLÓGICO.

Por Dr. Miguel Liern

Sedimento urinario:

Requiere:

- 1- Recolección adecuada (12-15 ml. En recipiente estéril), 1/3 medio de la micción e higiene corporal previa de la zona.
- 2- Micción matutina (para los que controlan 9 a 12 hs de ayuno). Porque el pH ácido y la mayor concentración urinaria facilita la distinción entre lo normal y patológico

Procesamiento:

- Centrifugar 10 ml en probeta cónica (1500 rpm 2-3 min).
- Decantar sobrenadante.
- Recuperar sedimento y ver al microscopio (10x y 40x).

Elementos formes:

- células
- cilindros
- cristales (patológicos o no en función del tipo y nº)

Características

- Densidad
- Ph (es raramente orientativo, a mayor tiempo se alcaliniza por evaporación de CO₂, el amonio libera H⁺ y se elimina)
- Glucosa
- Bilirrubina
- Hemoglobina
- Acetona
- Proteínas
- Urobilina
- Nitritos

Sedimento

- Células:
 - Hematíes
 - Leucocitos
 - Otras (tubulares.)
- Cilindros
- Cristales

Color (ambarino o pigmentado), apariencia (transparente o turbio, con espuma, coágulos.) y olor (cetoacidosis) → orientativos.

pH urinario

- Determinación: Tiras colorimétricas
- Rango amplio (4,5-7,9):
 - Ácido (<6,5):
 - Fisiológico: ayuno, ingesta proteínas animales.
 - Patológico: fiebre, hipercatabolismo, gota, acidosis metabólica no renal.
 - Básico (≥6,5):
 - Fisiológico: postprandial, dieta vegetariana.
 - Patológico: infección de orina por germen ureasa positivo (Proteus), acidosis tubular renal (con bicarbonato < 22 en sangre)...

Tiras:

- Combistix: para la lectura de proteínas, glucosa y pH
- Labstix: para leer proteínas., glucosa, cetonas, sangre oculta y pH

Proteínas

- Determinación: colorimétrica o turbidimétrica.
- Siempre aproximada
- Se informa con cruces (1- 4) o mg/dl (20 a >300). Interpretación: Cuatro (+) equivale a >1,5 g /24 h., pero depende del volumen total de orina en 24 h.
- Positividad:
 - Proteinuria transitoria: fiebre, ejercicio físico y ortostatismo mantenido.
 - Patológica: puede cuantificarse en orina de 24 hs o como Mu /Cr.¹
- Proteinuria Fisiológica: < 4mg/m²/hora
 Significativa: 4- 40mg/m²/hora
 Masiva: > 40mg/m²/hora

Glucosa

- Glucosa positiva. Siempre patológica:
- Glucemia > límite reabsorción tubular (>160 mg/dL).
- Alteración reabsorción tubular: embarazo, Fanconi.

Pigmentos

- Hemáticos: hemoglobina (sin hematíes, suele ser por hemólisis)
- Biliares: bilirrubina o urobilina (hemólisis o alteraciones excreción intra o extrahepática)

Acetona

- Ayuno prolongado (> 12 hs) y catabolismo proteico , metabolismo de glucosa alterado (diabetes mal controlada , vómitos, deshidratación.)

Nitritos

- hipercatabolismo proteico o lisis celular

Hematíes

Patológico > 5 hematíes/campo.

Tipos:

* Dismórficos

- Origen glomerular
- Alterados por factores mecánicos, osmóticos y enzimáticos (túbulo).
- Formas: anulares, vacíos, polidiverticulados y espiculados.

* Isomórficos

- De vía urinaria (infección, litiasis, tumor.).
- Cambios inespecíficos: estrellados, monodiverticular.

Distinción por microscopio contraste fases:

> 80% dismórficos (enfermedad glomerular) y <20% (enfermedad de vía urinaria).

¹ Índice Microalbuminuria / Creatininuria

Otras células:

- Leucocitos: inflamación del uroepitelio
Patológico > 10 /campo. (Orina recién emitida: hasta 20 por campo es normal)
Asociado: infección, cuerpo extraño (sonda, litiasis, catéteres), tóxicos
- Eosinófilos:
 - Característicos de nefritis intersticiales alérgicas.
 - Exigen tinción especial: Wright o Hansel.
- Cilindros leucocitarios: siempre patológico. En enfermedad tubular y/o glomerular. Implican patología renal. Pielonefritis. Puede acompañar a insuficiencia renal no oligúrica. Es la complicación mas frecuente de la infancia. Origen: precipitación intratubular.

Cilindros

Origen: precipitación proteínica intratubular.

Morfología: estructuras longitudinales, copian la luz tubular y contienen diferentes elementos.

- * Cilindros hialinos: compuestos por una proteína de alto peso molecular (proteína de Tamm-Horsfal). Normal: 1 ó 2 /campo. Manifestación de hipo perfusión tubular. Si existe mas, tiene que ver con problemas prerrenales
Pueden aparecer en:
 - Personas sanas
 - Uso de diuréticos (furosemida)
 - Síndrome Nefrótico.
- * Cilindros granulosos: pueden aparecer en personas sanas. Suelen relacionarse con enfermedades agudas y crónicas del riñón.
- * Cilindros eritrocitarios: implican origen glomerular de la hematuria por injuria
Aparecen fundamentalmente en:
 - Glomerulonefritis aguda y crónica
 - Nefropatía lúpica
 - Endocarditis bacteriana asociada a Glomerulonefritis
- * Cilindros leucocitarios: su presencia implica patología de origen renal (pielonefritis)
- * Cilindros céreos: su hallazgo implica enfermedad renal crónica grave avanzada por desintegración de la unidad neuronal (insuficiencia renal crónica avanzada).
- * Cilindros epiteliales: formados por epitelio tubular descamado. Aparecen en fase de recuperación de la Insuficiencia Renal Aguda (IRA), necrosis tubular, por descamación de células tubulares que copia el formato del túbulo.

Cristales

Normales: si existe retraso en procesamiento muestra (precipitan sus compuestos: calcio, sales).
9 de cada 10 los presentan

- Tipos:
 - Fosfatos amorfos: no patológicos. Granulaciones finas redondeadas aisladas o agrupadas.
 - Orina ácida: ac. úrico (romboidal y amarillo cristalino), oxalato cálcico (diamante) y cistina (en enfermedad metabólica, hexagonales).
 - Orina básica: Triple fosfato (formas variadas, de estruvita “tapa ataúd” y hoja de helecho)

Cuerpos grasos u ovals: Síndrome nefrótico (“Cruz de Malta” con microscopio luz polarizada).

En un paciente con cuadro de insuficiencia renal aguda, la aparición en el sedimento de cilindros hemáticos es sugerente de:

- Necrosis tubular aguda.
- Glomerulonefritis Aguda.
- Nefritis intersticial aguda.
- Obstrucción tubular por cristales.
- Azoemia pre-renal

Conclusiones:

- 1) Frecuentemente a la vía urinaria se ingresa por el sedimento.
- 2) Existe una relación significativa entre las características de la orina y el cuadro clínico acompañante.
- 3) La alteración del sedimento urinario no siempre refleja patología nefro-urológica (Ej. Síndrome hepatorenal)

Hematuria:

Corresponde a la presencia en orina de 5 o mas hematíes por campo de alta resolución sobre 2 de 3 muestras frescas, centrifugadas semanales, o a un ritmo de eliminación urinaria de hematíes mayor a 25.000 por hora.

Caso clínico:

- Paciente: sexo masculino; edad: 6 años.
- Motivo de consulta: macrohematuria de 2 días de evolución.

- Examen físico:
 - Eutrófico.
 - Normotenso.
 - Normohidratado.
 - Afebril.
 - No presenta otros sitios de sangrado, ni petequias o hematomas.
 - Pediculosis y lesiones impetiginizadas cicatrízales en cuero cabelludo.

Buscar siempre proteinuria (> 40) severa injuria o alteración del filtrado (creatinina)

- Estudios solicitados
 - Proteinuria 12mg/kg/día
 - Cr.S. 0.5 mg/dl
 - Uremia 18 mg/dl
 - Calciuria 2 mg/kg/día
 - Ac.úrico urinario Efu 7% ²
 - GR dismórficos > 80%
 - Sed ur. al grupo conviviente: normales

(Ojo con los puntos de corte del laboratorio, guiarse por los antecedentes del paciente y por la urea si es eutrófico)

- IgA : 186mg/dl
- C3: 115mg/dl
- C4: 32mg/dl
- ASTO: 185 UI/lt
- stz <100
- Ecografía renal y vesical: riñones forma, tamaño y ubicación normales, sin dilataciones ni litiasis

Enfermedad de Berger (2ª causa mas frecuente de hematuria en el mundo) análogo al Schonlein Henoch.

Morfología de Glóbulos Rojos (GR) en orina

- * Origen glomerular:
 - G.R. dismórficos > 60%.
 - Células G1 ³ y/o acantocitos
- * Origen extraglomerular:
 - G.R. dismórficos < 20%.

Etiología de las hematurias de acuerdo a la edad

- Recién Nacido / Lactante
 - Malformaciones congénitas
 - Infección Tracto Urinario

² Excreción fraccional de ac. úrico (U/P Ac Ur / U/P Creatinina x 100)

³ Células G1: células con círculo concéntrico y con círculos más pequeños adheridos

- Primera infancia y preescolares
 - Glomerulonefritis (Berger, GLNP)
 - ITU
 - Hipercalcurias
 - HBRF ⁴(EMBD)⁵
 - Alport
 - Uropatías
- Escolares y adolescentes
 - Glomerulonefritis (Berger, GLNP, LES)
 - ITU
 - Hipercalcurias
 - HBRF
 - Alport
 - Tumores

Enfermedad de Berger

Depósitos de IgA en mesangio, aislados o asociados con IgG (32%); IgM (8%); C3 (64%)
Hipercelularidad mesangial.

Presentación clínica

Hematuria persistente o intermitente.
Hematuria + proteinuria.
Síndrome nefrótico/ nefrítico.
IRA por formas rápidamente evolutivas.

Glomerulonefritis postinfecciosa

Lesión glomerular aguda, proliferativa e inflamatoria secundaria a un mecanismo inmunológico, generalmente relacionado a cepas nefritogénicas streptocócicas.

Enfermedad de Alport

Nefritis heredo-progresiva con alteración del espesor y la integridad de la MBG, frecuentemente acompañada de hipoacusia y trastornos del cristalino. Biopsia renal.

Enfermedad de la membrana basal delgada:

Adelgazamiento difuso de la MBG (<266nm) con microhematuria persistente, sin manifestaciones extrarrenales y de transmisión autosómica dominante. Habitualmente benigna.

⁴ Hematuria Familiar Benigna

⁵ Enfermedad Membrana Basal Delgada.

Hipercalciuria

Hematuria intermitente no glomerular asociada con disuria e ITU.

Exceso en la concentración del calcio urinario, mayor a 5mg/kg/día o de relación
CaUr./ Cr.Ur > 0.2.

- 3 tipos:
- Absortiva (digestivo)
 - Reabsortiva (renal)
 - Resortiva (alta resorción ósea)

Hematurias por ejercicio

Originadas por trauma nefrourológico durante la actividad física intensiva o por alteraciones hemodinámicas como disminución del flujo renal

Síndrome cascanueces (nutcracker).

- Hematuria asociada a ejercicio, síndrome febril, posicional
- Compresión vena renal izquierda en compás aorto-mesentérica o retro-aórtico
- Hipertensión venosa retrógrada hacia parénquima y ruptura de vénulas periureterales y peripélvicos
- Ecodoppler vasos renales. Compromete la vena renal izquierda.
- Angio resonancia abdominal. TAC Helicoidal

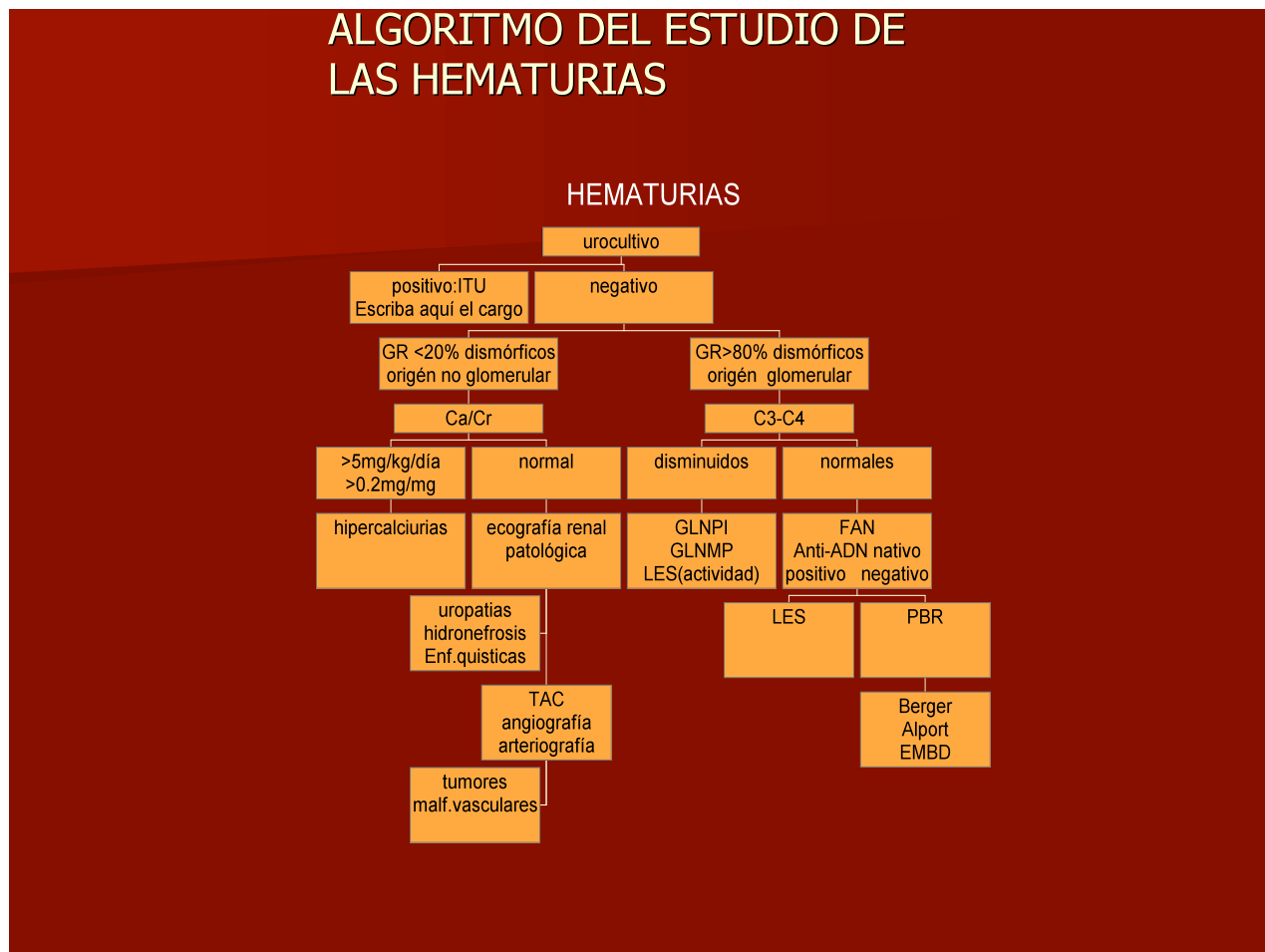
Enfermedad de Berger

Paciente previamente sano, con macrohematuria de probable origen glomerular, normocomplementemia y filtrado glomerular (FG) conservado
Existen evidencias que se trata de una enfermedad por depósito.

Etiopatogenia: Aunque permanece sin clarificar, existen evidencias que se trata de una enfermedad por depósitos inmunes.

Factores pronósticos: edad, nivel de proteinuria, deterioro del FG, lesiones histológicas.

Algoritmo de estudio de las hematurias



Indicaciones de Biopsia Renal

- Microhematuria prolongada mayor a 2 años.
- Macrohematuria persistente mayor a 4 semanas.
- Hipocomplementemia persistente mayor a 8 semanas
- Caída del filtrado glomerular mayor a 2 semanas de duración.
- Proteinuria no fisiológica.
- Hipertensión arterial (H.T.A) no controlada.
- Presión familiar.

Cuándo derivar al Nefrólogo

- Caída del filtrado glomerular.
- Microhematuria prolongada.
- Macrohematuria intermitente o continua.
- Hipertensión arterial.
- Hipercalcuria.
- Infecciones urinarias reiteradas.

Hematuria: Conclusiones

- Toda hematuria debe ser estudiada.
- La hematuria monosintomática prolongada, puede ser ocasionalmente el único signo clínico de una enfermedad cuyo pronóstico a largo plazo no siempre es predecible.
- Las 2 variables de importancia que condicionan la evolución de la hematuria son la presencia de proteinuria no fisiológica y la caída del FG.

Es tan relevante la primera orina de la mañana como la orina de 24 horas para ver calciuria / creatininuria

Ca / creat: hasta 0,2

Ca / proteína: hasta 0,2

Ambas en la primera orina.

INFECCIÓN URINARIA (IU) VS. BACTERIURIA ASINTOMÁTICA (BA)

Por Dr. Miguel Liern

Preguntas:

- ¿Puede un germen tener suficiente significancia clínica para causar retraso en la curva de crecimiento, sin afectar el uroepitelio?
- ¿Existe una relación significativa entre esterilización del urocultivo en pacientes con uroepitelio no inflamatorio y recuperación del crecimiento?
- ¿Existe una relación positiva entre un primer urocultivo al aseo y un segundo urocultivo tomado por cateterismo vesical?
- ¿Necesariamente el sedimento urinario debe ser patológico en la ITU?
- ¿El tratamiento de la bacteriuria asintomática reduce las posibilidades futuras de desarrollar ITU?
- ¿La forma de recolectar la muestra es determinante para establecer el diagnóstico de ITU?

Técnica de recolección ⁶

Leucocituria (cel /mm3)	asecho	cateterismo
6-10	0*	3.7* (*:Likelihood ratio)
11-20	7	23.9
>20	13.5	26.3
Curva Roc	0.71	0.86
RR:	2.7	1

⁶ Arch.Pediatr Adolesc Med 2005;159:915-922

Tiras reactivas

Actividad	Sensibilidad	Especificidad
Estearasa leucocitaria	84%	78%
Test de Nitritos	35%	99%

Cateterismo vesical⁷

La presencia de leucocituria > 10/mm³ y urocultivo con > 20000 ufc/ml discrimina en forma significativa entre ITU, contaminación y BA

Conteo menor a 10 leucocitos/mm³ se asoció casi invariablemente con cultivo estéril

Sensibilidad: 95%

Especificidad 99%

Riesgo de ITU x técnica: <0.1%

Factores predisponentes:

- Síntomas urinarios crónicos (incontinencia, urgencia, frecuencia miccional, maniobras retentivas).
- Prepucio
- Genitales externos femeninos
- Reflujo Vesico-ureteral (RVU) u otras anormalidades genitourinarias.
- Constipación crónica.
- Historia familiar de ITU, RVU. etc

Síndrome de disfunción evacuatoria

- Incontinencia miccional
- Enuresis
- Urgencia miccional
- Trastornos catárticos

Prepucio

El prepucio puede constituir el sitio de colonización de varios gérmenes habituales de la flora intestinal⁸

Durante los primeros 6 meses de vida se considera que los pacientes no circuncidados tienen mayor riesgo de desarrollar BA e ITU. La presencia del prepucio se asocia a una mayor concentración de gérmenes uropatógenos en la zona periuretral⁹

Los pacientes no circuncidados tienen mayor riesgo de padecer desarrollo de BA u ITU

⁷ J.Pediatr. 1994; 124: 513-519

⁸ J.Pediatr 1988;113:442-446

⁹ Pediatrics 1986;77:267-269 y Pediatrics 1986; 78:96-99

Luego de los 2 años de edad la retracción y la higiene del prepucio reducen la concentración de la flora bacteriana y la eventual contaminación urinaria.¹⁰

Genitales externos femeninos

La cercanía entre la horquilla vulvar y el esfínter anal favorece la colonización del área perianogenital¹¹

Infección del Tracto Urinario (ITU)

Se define ITU a la presencia de¹²:

- a) Urocultivo positivo con un solo germen tipificado, con recuento de colonias >100 UFC/ml (punción suprapúbica –PSP -) o >20.000 UFC/ml (cateterismo vesical –CV-) o 100.000 col/ml (acecho).
- b) Sedimento urinario patológico (leucocitos > 10 x campo, piuria, hematíes > 5 por campo, etc.)
- c) Cuadro clínico compatible (síndrome febril, cambios en el color y olor de la orina, disuria, polaquiuria, tenesmo vesical, incontinencia miccional, retraso del crecimiento, etc.)

Los eventos patológicos en estos pacientes se centran principalmente en el infiltrado linfocitario y su habilidad para producir radicales libres citotóxicos

En Neonatos

La punción suprapúbica o el cateterismo vesical son necesarios como parte de la evaluación de todo neonato febril, independientemente del resultado del uro-análisis o la presunción de otro foco infeccioso

El alto ritmo de bacteriemia asociada a ITU desaconseja interpretar como BA la presencia de urocultivo positivo en pacientes con sedimento urinario no alterado¹³. En < 2 meses con sedimento normal y urocultivo positivo, se trata como ITU.

En las primeras 8 semanas de vida un uri-análisis patológico no indica necesariamente ITU y un uri-análisis normal no necesariamente la descarta

Niños entre 2 meses y 2 años de edad:

Febriles con urocultivo positivo y sedimento urinario normal (recolectado en las primeras horas): no puede distinguirse ITU vs urocultivo positivo con sedimento normal y fiebre procedente de

¹⁰ International Urology and Nephrology 2000; 32:86-87

¹¹ BMJ 1989;298:853-855

¹² Pediatr Infect Dis J 2001;20:597-601

¹³ Arch.Pediatr.Adolesc.Med..2002;156:1-5

otro foco. La ausencia de leucocituria inicial no descarta ITU. Por lo tanto se aconseja tratamiento antibiótico ¹⁴

Criterios de internación

- Lactante febril menor de 2 meses
- ITU febril con importante compromiso del estado general, a cualquier edad
- Sospecha de urosepsis
- Intolerancia oral que impida la administración del tratamiento oral
- Fracaso del tratamiento ambulatorio
- Antecedentes de malformaciones urinarias (especialmente obstructivas)
- Deshidratación aguda
- Riesgo social.

Tratamiento antimicrobiano por vía parenteral

- Pacientes con deterioro del estado general
- Deshidratados
- Intolerancia oral, incluido los medicamentos
- Niños febriles menores de 2 meses

Profilaxis (QMP):

- La profilaxis se utiliza para prevenir las re-infecciones cuando está presente una situación de riesgo elevada para su desarrollo
- Niños luego de su primer episodio de ITU, hasta completar estudios.
- Uropatía obstructiva con o sin RVU.
- ITU recurrente (3 o más episodios en un año).
- Niños menores de 5 años con RVU.

La eficacia de QMP en pacientes con tracto urinario normal o vejiga neurogénica es poco significativa ¹⁵

En disfunción vesical neurogénica la QMP no disminuyó significativamente los episodios de ITU ¹⁶

Duración: Algunos estudios indican que la QMP durante 12 meses disminuyó la aparición de ITU posteriores en comparación con QMP mantenida por un menor periodo de tiempo ¹⁷

¹⁴ Pediatrics 1999;103:843-852

¹⁵ CMAJ 163:523-529.2000

¹⁶ Arch.Phys.Med. 83:129-138.2002

¹⁷ Lancet ii:175-178.1978 y Infection 23:99-102.1995

Quimioprofilaxis en <1 año: Aproximadamente 30% de estos pacientes tiene riesgos de ITU recurrentes y más del 90% de ellos desarrollan pielonefritis. El ritmo de recurrencias es mayor entre los 2 y los 6 meses posteriores al primer episodio.¹⁸

¿Es efectiva la QMP a largo plazo para prevenir las escaras renales?: la mayor efectividad preventiva parece con el diagnóstico y tratamiento rápido y adecuado de la ITU¹⁹

Bacteriuria Asintomática:

Definición:²⁰

Un mismo germen con recuento de 100.000 col. /mm³ en 2 o más urocultivos recolectados al aseo.

Sedimento urinario normal.

Asintomáticos (ausencia de dolor miccional, sin cambios en el color y olor de la orina recién emitida, ni aparición de disfunción miccional).

La bacteriuria asintomática (BA) se encuentra presente entre el 1% a 3% de la población pediátrica.

Observaciones clínicas sostienen la aparente naturaleza benigna de la BA. Su resolución espontánea no causa escaras renales, no altera el filtrado glomerular o interfiere con el crecimiento renal.²¹

La conducta expectante no intervencionista ha demostrado un crecimiento normal del riñón sin aparición de cicatrices. Alternativamente el tratamiento de la BA puede condicionar un alto nivel de recurrencia y recolonización por cepas más virulentas, como evento preliminar al desarrollo de la infección urinaria (IU).²²

La permanencia de cepas bacterianas en la vía urinaria no siempre daña el uroepitelio e incluso podrían prevenir la invasión de otros gérmenes, funcionando como una forma de profilaxis natural.²³

¹⁸ Pediatr. Clin North Am 44:1133-1169

¹⁹ J Urol. 17:383-395-1999

²⁰ Kidney Int. 1996;50:312-329

²¹ Pediatrics 1989;84:964-968

²² CMAJ 2000;563:523-529

²³ Pediatrics 1997;100:228-232

El Tratamiento antibiótico de la BA: ²⁴

- Erradicaría la flora habitual originando un desequilibrio ecológico
- Favorecería la virulencia de las nuevas cepas infectantes.
- Sobrepasaría los mecanismos de defensa locales, adhiriéndose a través de sus estructuras filamentosas (pili o fimbria) a la superficie celular para ascender en el tracto urinario.

En esta situación resulta beneficioso eliminar o atenuar ciertas condiciones que predisponen a la colonización urinaria (constipación, disfunción vesical, oxiuriasis) y estimulan el desarrollo bacteriano. ²⁵

HIDRONEFROSIS CONGÉNITA

Por Dr. Pablo Jordán

Incidencia global de anomalías 2 a 9/1.000 nacidos vivos.

Relación Hombre / Mujer = 2:1

90% unilaterales

Clasificación:

1º - Leve dilatación de la pelvis renal

2º - > dilatación de pelvis renal con poca visualización de los cálices

3º - Dilatación de la pelvis con > visualización de cálices

4º - El 3º con el adelgazamiento del parénquima renal

Prenatal:

* Entre 15-20 semanas de gestación

1- Dilatación leve: **DAP** (4-7mm)

2- Dilatación moderada: **DAP** (>7)

* A partir de 30 semanas:

Leve: 5-8mm

Moderada: 9-15mm

Grave: >15mm

²⁴ Pediatrics 1999;103:843-852

²⁵ Pediatr Infect Dis J 2001;20:597-601

Observar en prenatal:

- 1- Lateralidad de hidronefrosis: Es distinto uni o bilateral y si se lo ve en el 2do o 3er trimestre.
- 2- Volumen del Líquido Amniótico
- 3- Estructura y ecogenicidad renal
- 4- Uréteres
- 5- Vejiga

Causa:

- 1- displasia multiquística
- 2- duplicación del sistema colector, con dilatación del polo superior

Intervención prenatal: gran morbilidad intraútero

Marcadores urinarios de normalidad:

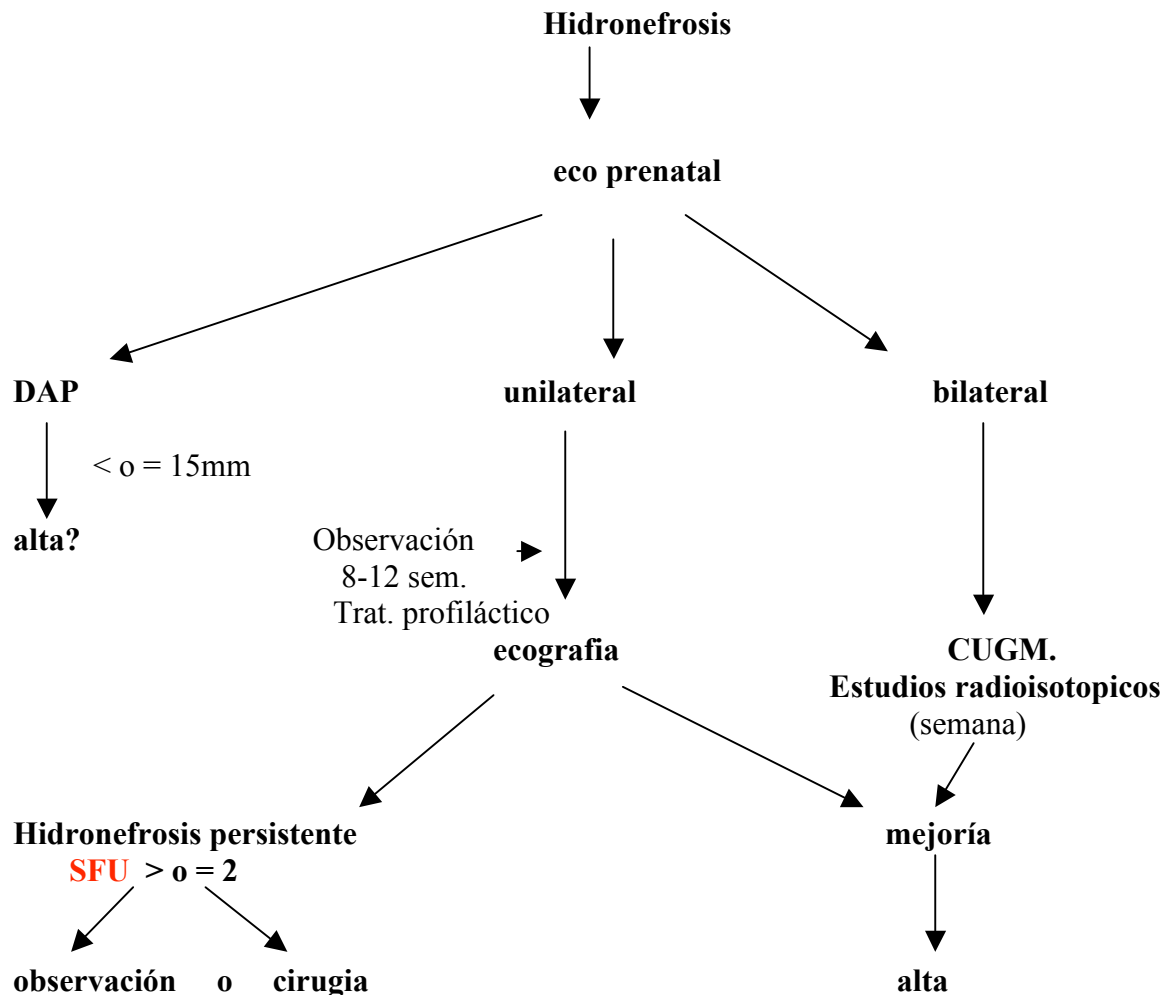
- 1- Na U <100mq/l
- 2- Cl <90mq/l
- 3- Ca <2mq/l
- 4- Osmolaridad <200
- 5- Beta-2 microglobulina.

Inquietudes:

- 1- inicio del estudio del paciente
- 2- estudio por imágenes
- 3- profilaxis antibiótica
- 4- procedimiento diagnóstico

Causas de hidronefrosis:

- 1- Transitoria y fisiológica: 63% (30-50% de las evoluciones posnatales son normales. La etiología es incierta, se propone la inmadurez de la unión ureteropielica o vesicoureteral)
- 2- Obstrucción en la unión ureteropielica: 11% (mas frecuente de las obstrucciones no transitorias. 1/2.000 RN vivos) Hombre / Mujer 3:1. 20-25% es bilateral. Causas: a) orientación muscular anormal. b) válvulas en unión ureteropélvicas
- 3- RVU
- 4- Obstrucción ureteropielica
- 5- Riñón multiquístico
- 6- Ureterocele
- 7- Válvula de uretra posterior
- 8- Dilatación calicial con doble sistema.



CUGM indicación absoluta:

- 1- hidronefrosis bilateral severa
- 2- sospecha de obstrucción infravesical
- 3- uréter dilatado
- 4- duplicación renal
- 5- ecogenicidad renal anormal
- 6- previo a cirugía

El mayor valor predictivo positivo es en el tercer trimestre

Conclusión:

- La mayoría son transitorias
- Colocar quimioprofilaxis en todo paciente con dilatación prenatal
- Ecografía a los 7-10 días de nacido.

- CUGM en 1ª y 8ª semana de vida.
- Suspende ATB si no existe reflujo.
- Radiorenograma con DTPA con prueba de furosemida en dilatación ureteral progresiva..
- CUGM día previo y posterior. Profilaxis con cefalosporinas 25mg/kg cada 8 horas.
- Si el reflujo es de grado 1 no se deja profilaxis.
- La ecografía no es parámetro de RVU.

REFLUJO VESICoureTERAL (RVU)

Por Dr. Ricardo Medel

Pasaje de la orina desde la vejiga al uréter.

Primario: Anomalía anatómica de la unión ureterovesical en ausencia de infección urinaria, obstrucción distal o patología neurológica de la vejiga o sus esfínteres.

Secundario: Asociado a infección urinaria, patología obstructiva, disfunción vesical, vejiga neurogénica, etc.

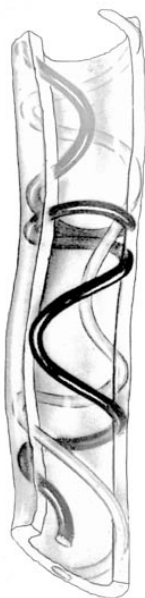
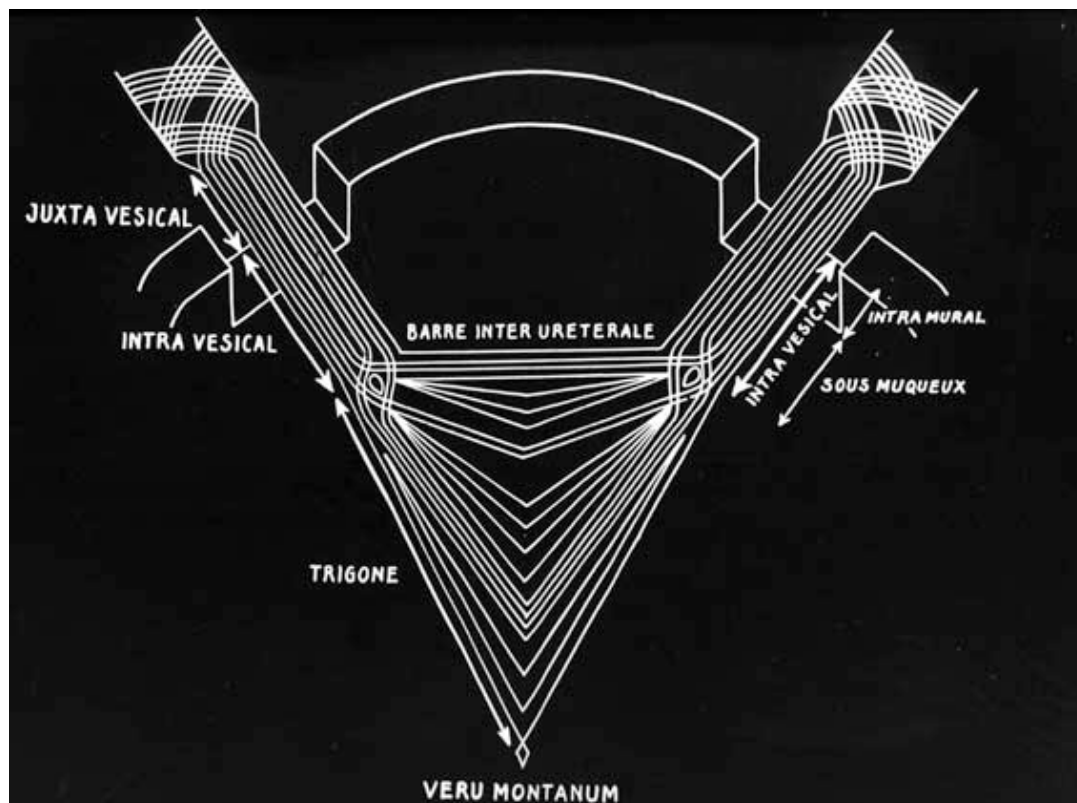
Anomalía anatómica

- Falta total o parcial del uréter submucoso.
- Deficiencia del hiato ureteral.
- Anomalía trigonal

Evaluarlo después de resolver la causa que lo produjo

Estructura muscular del uréter normal

Existen haces espiralados que cuando tienen la hélice mas corta externa y mas larga interna favorece el peristaltismo. Cuando llega a la vejiga, la helicoide se transforma en longitudinal y se unen con los contralaterales. Esto representa el triángulo medio que funciona al unísono cuando se distiende la vejiga.



Existe una alteración muscular primaria histológica.

En el RVU primario, existe una anomalía anatómica. En la década del '60 se operaban todas. En la década del '70, se descubrió la existencia de anomalías papilares que facilitaban el reflujo vesicoureteral, con la consiguiente infección y la cicatriz renal.

Teoría del brote ureteral:

Cuanto más anómalo es el tejido ureteral al unirse a la vejiga, más anormal es el tejido que lo recibe. A mayor dilatación lateral con un anormal implante, mayor daño habrá en el riñón.

La disminución del tamaño renal y las imágenes interpretadas como cicatriz pielonefrítica, pueden corresponder a:

- Tejido renal displásico.
- Secuela cicatricial.

No todo pasa por la infección.

RVU primario

Formas de presentación:

- 1- RN con hidronefrosis antenatal (30%)
- 2- Estudio de una ITU febril
- 3- Hermanos de pacientes con RVU 1ª.
- 4- Riñón de menor tamaño (hallazgo casual)
- 5- Asociada a incontinencia de orina diurna y nocturna.

Incidencia:

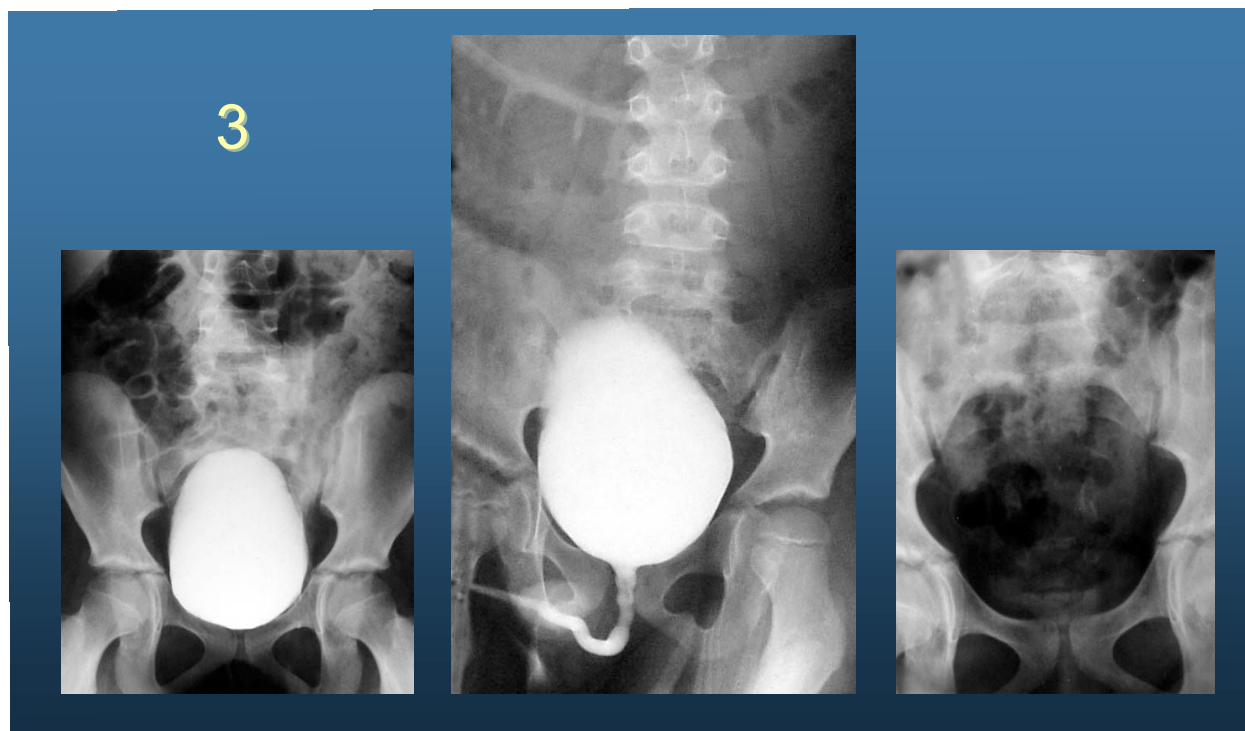
- 0,5 % de la población general.
- Lactantes < de 1 año → 1,5 % IU, 50% RVU Primario.
- Edad escolar: pacientes con IU febril; 4-5 niñas / 1 niño

Metodología de estudio

1. Ecografía renal y vesical (residuo postmiccional).
2. Cistouretrografía miccional radiológica.
3. Centellograma Renal (DMSA). (no diagnóstica, sino para ver el parénquima.)
4. Urodinamia. (no de rutina, se usa cuando hay dudas en la función vesical.)
5. Cistoscopia. (no de rutina, a veces cuando se sospecha doble sistema)
6. Radiorrenograma diurético (DTPA). (cuando se sospecha también obstrucción.)

Técnica de CUGM

Personal entrenado - Catéter - Llenado vesical.



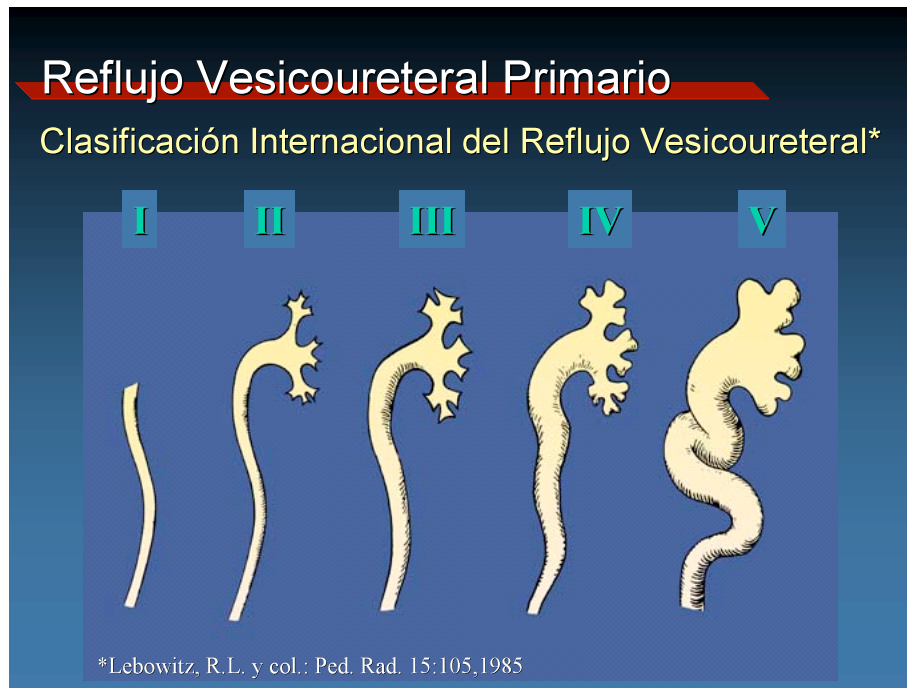
Frente de lleno vesical

Hombros: oblicua para ver la uretra

Postmiccional

La CUG radioisotópica demuestra la existencia de reflujo o no, no nos muestra la anatomía de la uretra o los cálices. Es para conocer si tiene o no.

Clasificación de RVU primario



- 1- no llega al riñón
- 2- anatomía normal del riñón
- 3- aplana las papilas
- 4- pérdida de ángulos de fórnicos
- 5- masivo.

Smellie y col, en el año 1977 observó la desaparición del RVU primario, por lo que instauró el tratamiento expectante. Observó que librándolo a su evolución natural, había una mejoría con resolución espontánea. La infección urinaria, produce daño renal progresivo:

- PNA → CPN
- HTA
- IRC

RVU tratamiento

Conducta Expectante:

- Control de la Infección Urinaria:
 - Profilaxis antimicrobiana.
 - Urocultivos periódicos.
- Control evolutivo:
 - Ecografía (semestral).
 - CUGM (cada 18 meses).
 - DMSA (anual).

Conducta Quirúrgica (corrección del reflujo).

Resolución espontánea del RVU

Grado I. 87 %
Grado II: 63%
Grado III: 53%
Grado IV. 33%
Grado V. 105

El reflujo de 1º grado tiene mas probabilidad de resolución espontánea y el de 2º grado tiene alguna posibilidad. El de grado 4 o bilateral, si al cabo de 2 años no desaparece, ya es raro que mejore. El de grado 3, si es unilateral, a los 2 o 3 años tiene posibilidad de que mejore y/o desaparezca, cuando es bilateral, después de 6 a 10 años es mas difícil

Objetivos del tratamiento:

Evitar el daño renal progresivo previniendo:

- Nuevas infecciones: profilaxis antimicrobiana.
- La llegada de gérmenes: corrección del reflujo.

“La mayoría de los casos entrarán en un programa de profilaxis antimicrobiana,”.

“Para los reflujos de grados altos persistentes, el reimplante ureterovesical debe ser una alternativa legítima”²⁶

Criterios para el cambio de conducta de expectante a quirúrgica:

- 1- recidiva de ITU
- 2- persistencia del RVU o progresión
- 3- aparición de nuevas cicatrices
- 4- falta de crecimiento renal adecuado
- 5- factores socioeconómicos

Objetivos de la Corrección quirúrgica:

- 1- Proteger el parénquima: (no controla infecciones, evidencia de daño renal progresivo falta de crecimiento renal adecuado)
- 2- Corregir un RVU Primario con pocas probabilidades de resolución espontánea
 - * Reflujos de alto grado (IV – V),
 - * Reflujos de bajo grado en mayores de 8 años.
- 3- Factores socioeconómicos o geográficos.

²⁶ International Reflux Study in Children. J. Urol. 148:1758,1992

Corrección quirúrgica.

Procedimientos:

- Reimplante ureterovesical
- Inyección suburetérica: a < anormalidad, mas efectivo (con teflón, siliconas o polímeros) 40 a 80% de éxito ambulatorio.

Técnica de Cohen: Ureteroneocistostomía (reimplante)

- Procedimiento universalmente aceptado.
- Seguro y eficaz para corregir todos los grados.
- 96 % de éxitos²⁷

Inyección suburetérica

- Procedimiento rápido bajo anestesia general.
- Mayor eficacia cuanto menor sea el grado.
- 40 - 80 % de éxitos dependiendo del grado

Control posquirúrgico:

- 1- Profilaxis ATB (3 a 6 meses)
- 2- Ecografía/ centello
- 3- CUGM? (sí o no al año)

Sepsis urinaria: (lactante)

Vesicostomía cutánea: permite controlar infecciones (6 a 8 meses después corrige)

Relación entre la inestabilidad vesical y RVU:

- Frecuente
- No agrava grado del reflujo
- No se asocia a mayor daño renal
- Favorece la perpetuación del reflujo
- No modifica los resultados postoperatorios

Divertículo paraureteral (anormalidad de la unión es quirúrgica) y RVU 1º + Obstrucción Uréteropélica → cirugía

Residuo normal: 20% de la capacidad vesical.

Capacidad vesical: * de 5 a más años: (30 x edad x 30)

* menor de 1 año: 15 a 20 ml de capacidad.

Ver en que situación orinó, si no hay residuo, orina bien.

Para medir el riñón es mas confiable el centello que la eco.

ITU con fiebre: no CUGM

Con sedimento anormal, sin cultivo y eco normal: no CUGM

No hacer cultivos seriados, generalmente están contaminados

²⁷ *Herrera, M. y col.: XXIII Congreso CAU, sept. 1996

DISTURBIOS DE INCONTINENCIA URINARIA. ENURESIS

Por Dr. Ricardo Medel

Tracto Urinario Inferior

- Vejiga urinaria
- Uretra y sus esfínteres

Función: almacenar y eliminar la orina

Ciclo vesical:

- Fase de llenado vesical (almacenaje)
 - Fase de vaciado vesical (micción)
- Anatómica, fisiológica y farmacológicamente diferentes (opuestas)

Ciclo vesical normal (vejiga adulta)

	VEJIGA	ESFÍNTERES
FASE DE LLENADO	Presiones bajas Complaciente Relajado	Cerrados Competentes
FASE DE VACIADO	Bomba Voluntaria Sin residuo	Abiertos durante toda la contracción vesical

Desarrollo del control vesical

- * Feto (16 semanas) y hasta los 2 años
 - Inconciente
 - Involuntaria
 - Dependiente de un reflejo medular

* 2 – 4 años de edad (estímulo familiar)

- Reconoce la salida de orina por la uretra
- Percepción de vejiga llena
- Control músculos estriados
- Salida de orina por la uretra - vejiga llena
- Contracción voluntaria del esfínter estriado
- Interrumpe la salida de orina voluntariamente
- Interrumpe una micción en curso
- Pospone la salida de orina
- Inhibición permanente de la contracción miccional refleja
- Voluntaria - Conciente - Independiente de la capacidad vesical

¿ Cuándo la falta de continencia comienza a ser un problema ?

- 0 - 2 años ► pañales
- 2 - 3 años ► control voluntario
- 3 - 5 años ► ????
- > 5 años ► problema

Mayores de 5 años:

Moja de noche

- Enuresis Monosintomática Nocturna
- Enuresis No Complicada
- Enuresis

Moja de Día y de Noche

- Enuresis Complicada
- Enuresis Diurna y Nocturna
- Incontinencia de Orina Diurna y Nocturna (IOD y N)

¿Comienzo del síntoma?

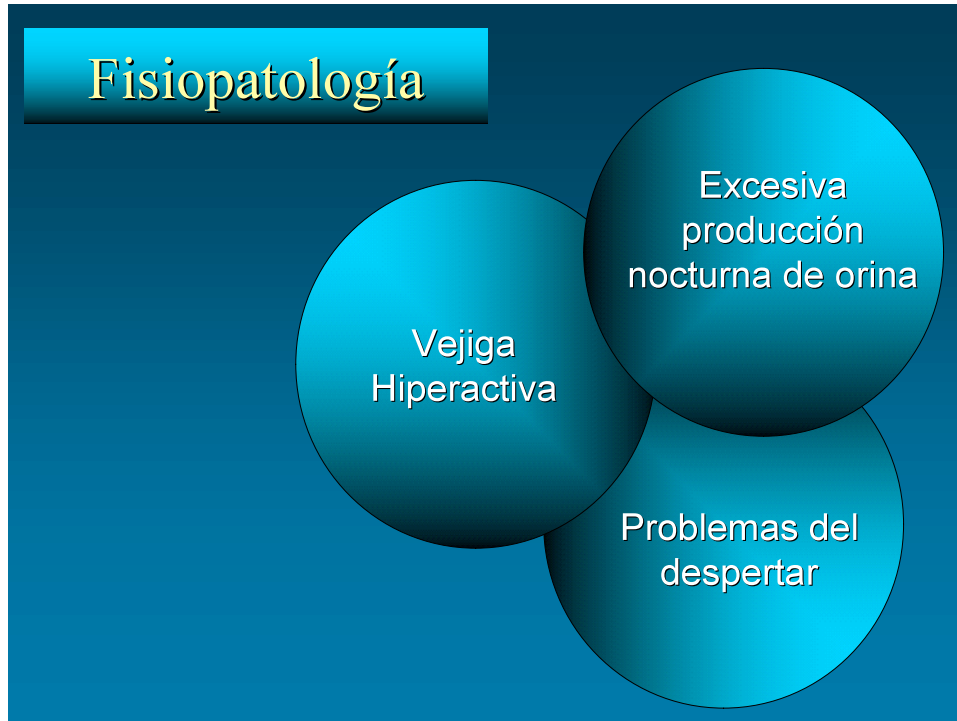
Moja desde siempre ► “Primaria”

Moja luego de controlar correctamente por lo menos 6 meses ► “Secundaria”

Entre los 5 y 6 años, existen 2 a 6 niños por aula que se mojan y nadie lo sabe. 5% lo padecen jóvenes de 12 años.

Cuando la persona tiene buen ritmo diurético, tiene poca formación de orina durante la noche y la mañana. Cuando hay alteración de los ejes hormonales, este programa se altera.

Fisiopatología:



Vejiga hiperactiva

- Vejiga Inestable Infantil
- Hiperreflexia del Detrusor (urodinamia)

Durante el llenado vesical, contracciones fásicas (involuntarias) del detrusor, que el paciente no puede suprimir (Contracciones No Inhibidas) facilitando la IOD y N. Mojan la ropa de día y la cama de noche

Vejiga inestable infantil:

Semiología clínica

- Incontinencia de Orina (Diurna, Nocturna, Diurna y Nocturna)
- Imperiosidad Miccional
- Maniobras de Retención
- Polaquiuria (> 6-7/día)
- Pinzamiento del pene
- “espera a último momento” o “es haragán para ir al baño”
- Infección Urinaria a Repetición
- Constipación

Sospecha Clínica que se confirma con un estudio Urodinámico

Para el tratamiento no es necesario un estudio urodinámico

- Es una patología del llenado vesical
- La sintomatología ocurre entre las micciones y con diferentes volúmenes de llenado vesical
- Entre dos micciones, el paciente se ve perturbado varias veces por un deseo imperioso de orinar, que no puede controlar a voluntad
- Con la vejiga llena, existe deseo miccional
- La micción es Normal
- Se corrige con Anticolinérgicos

El 80% de los pacientes con síntomas y el 95% de las vejigas en bellota → tiene vejiga inestable
Es una patología del llenado.

Poliuria nocturna (relativa)

Mayor producción de orina nocturna por disminución de vasopresina.

Normalmente se produce mayor cantidad de orina en el día y menos por la noche (por la Hormona Antidiurética –HAD- que aumenta por la noche). Se pierde la capacidad de dormir 8 horas sin despertar, por este motivo esta es la causa que diferencia a un niño enurético de uno que no lo es. En este caso lo que necesita es Desmopresina.

Es una habilidad del ser humano producir menor cantidad de orina durante la noche²⁸

En la poliuria relativa nocturna o vejiga hiperactiva: la vejiga se llena durante el sueño y genera una contracción vesical:

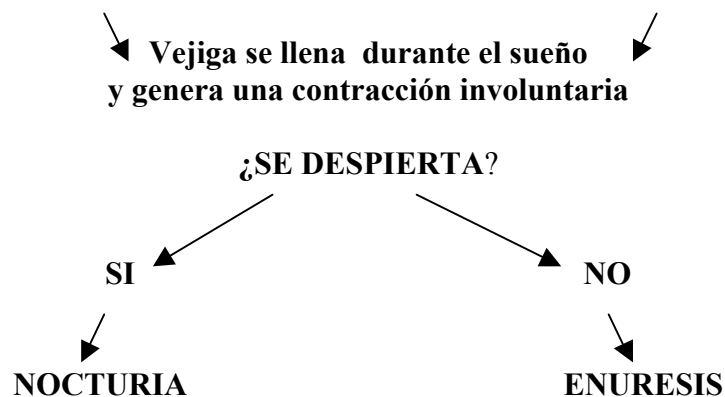
- Reducir la excesiva producción nocturna de orina
- Antidiurético: “Acetato de Desmopresina”

Disturbios en los mecanismos del despertar

- Los enuréticos tienen sueño profundo.
- Son muy difíciles de despertar.
- Investigaciones muy interesantes en curso.
- Sin aplicación clínica práctica.

Poliuria relativa nocturna

Vejiga hiperactiva



²⁸ Vogel (Arch. Ver. Arb. 1:96,1854)

- Consultar con el médico.
- Reconocer el problema.
- Darle importancia al síntoma.
- Informar al niño y su familia.
- Evaluación clínica.

Mojar de noche $\neq$ Mojar de día y de noche

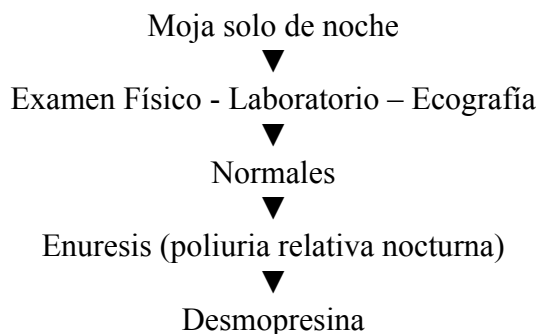
El síntoma nocturno enmascara al problema diurno

Evaluación Clínica:

- Interrogatorio dirigido
 - Cuando moja ? : Día – Noche – Día y Noche
 - Maniobras de retención
 - Polaquiuria diurna (> 7 micciones)
 - Pinzamiento del pene
 - Los padres justifican el escape diurno (haragán para ir al baño; espera a último momento; se moja por distraído)
- Examen físico:
 - General
 - Globo vesical
 - Fimosis – estenosis de meato
 - Fusión de labios
 - Mimbros Inferiores (hipoplasia muscular, pie cavo)
 - Área sacra (fosita pilonidal; surco interglúteo desviado; hipoplasia glútea; sacro corto) = Rx columna
- Realizar un almanaque de noches mojadas y secas
 - ¿Cuántas noches mojadas en 15 días?
 - ¿Cuántos eventos enuréticos por noche?
- Realizar cartilla miccional desde el viernes a último día hasta el lunes ver cuanto hace.
- Evaluar frecuencia diurna (< 6 por día) y volumen nocturno viendo la capacidad vesical real.
- Laboratorio:
 - Orina completa (1º de la mañana): Densidad Urinaria; Sedimento
 - Urocultivo?
 - Análisis generales?
- Ecografía vesical: pared vesical gruesa = Signo ecográfico de vejiga hiperactiva

Tratamiento:

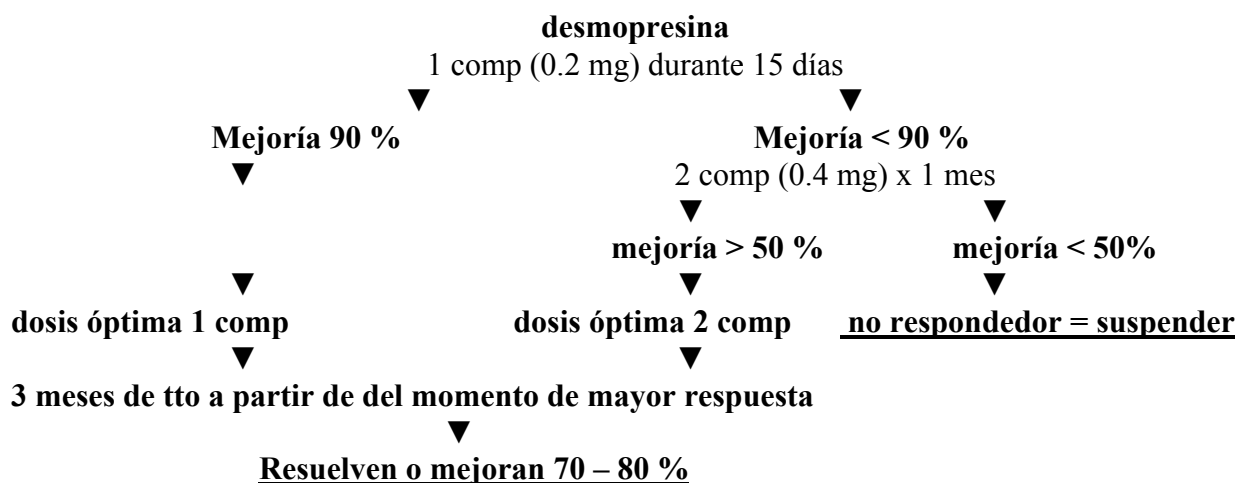
*** Paciente de ambos sexos > 5 años que Nunca Controló:**



Desmopresina (DDAVP ácido 1-desamino-8-D-arginina vasopresina)

- Análogo químico de la vasopresina (HAD)
- Efecto puramente antidiurético
- Desmopresin® (spray nasal – comprimidos 0,2 mg)
- Dosis, 1 o 2 comp. Según respuesta
- ½ hora antes de dormir (cena)
- Riesgo potencial: retención hídrica
- No tomar líquido hasta la mañana siguiente
- Escasos efectos secundarios: cefaleas 4% (placebo 3%)
- Excelente tolerancia a largo plazo

Cuando sólo moja de noche con estudios normales: Desmopresina, 1 a 2 comp. ½ hora antes de dormir, y NO TOMAR MAS AGUA hasta la mañana.

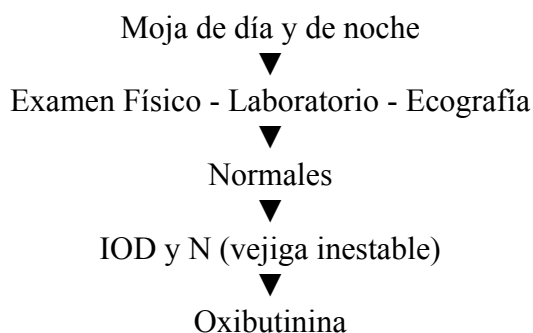


Luego de 3 meses a dosis óptima se suspende (de golpe o gradualmente)

- Si recae: nuevo período de 3 meses a dosis óptima
- Si no recae: Control cada 3 meses por 2 años (recaídas tardías)

(Recaída: Vuelve a mojar 2 noches seguidas ó 3 noches en 1 semana)

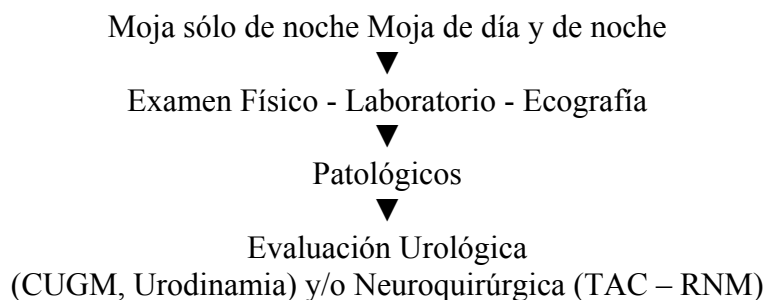
*** Paciente de ambos sexos > 5 años que Nunca Controló**



Cloruro de Oxibutinina

- 0,2 – 0,4 mg/k/d
- Dos o tres tomas diarias
- Dosis personalizada
- 3 – 6 meses de tratamiento
- Signos de atropinización
- Residuo postmiccional
- Rápida corrección del síntoma Diurno
- Lenta mejoría del síntoma Nocturno
- Tratamiento combinado (Desmopresina)

*** Paciente de ambos sexos > 5 años que Nunca Controló**



¿Duración del Tratamiento?

En Enuresis – IODyN: el tiempo necesario hasta resolución del síntoma

¿Qué hacer con los No Respondedores?

- Hipercalciuria (Relación CaU / CrU. Dieta hipocálcica)
- Anticolinérgicos (Oxibutinina, ½ de dosis por la noche)
- Imipramina (25 - 50 mg por noche !!!)
- Alarma

Alarmas para enuresis

- Suenan cada vez que se moja
- El paciente. debe levantarse, terminar de orinar en el baño, cambiarse y seguir durmiendo
- Inicialmente se despiertan los padres
- 15 – 45 días
- Después de mojar, al mojar, antes de mojar

Buenos resultados:

- Óptima motivación del paciente y su familia
- Decididos a invertir tiempo y esfuerzo
- Alta frecuencia de noches húmedas
- 8 años

Resultados pobres:

- Falta de compromiso del paciente y su familia.
- Falta de supervisión
- Condiciones no adecuadas en la casa
- Uso inconstante
- Estrés familiar
- Falla en el despertar en respuesta a la alarma
- Más de 1 episodio enurético por noche
- Baja frecuencia de noches húmedas

¿Qué lugar ocupan las medidas generales? (< 18%)

- Restricción de líquidos
- Levantarlos para orinar
- Premios y castigos
- Calendario con estrellas para noches secas
- Esperar por que se cura solo

10 % anual de resolución espontánea.

90 % seguirán mojando el año próximo.

Despertar en una cama seca sólo se valora cuando falta

La falta de control voluntario de la micción es: vergonzoso, humillante, socialmente invalidante

- Disminuye la autoestima
- Pobre imagen de sí mismo
- Modifica la relación con sus pares

Mejoran o desaparecen al solucionar el problema

Objetivo del tratamiento:

Permitir un control adecuado de la función vesical, evitando las consecuencias desagradables del despertar con la cama mojada o mojar la ropa durante el día.

SEGUIMIENTO AMBULATORIO DEL SÍNDROME URÉMICO HEMOLÍTICO (SUH) - PROTEINURIA

Por Dra. Laura Maldonado

SÍNDROME URÉMICO HEMOLÍTICO

Factores de mal pronóstico al alta:

- 1- Oliguria > a 3 semanas
- 2- Oliguria y anuria mayor a 7 días de duración
- 3- Hipertensión arterial (HTA) persistente después del periodo agudo
- 4- Compromiso severo del Sistema nervioso central (SNC)
- 5- Leucocitos y neutrofilia
- 6- Disminución persistente del Filtrado Glomerular (FG) en los 6 primeros meses
- 7- Microalbuminuria mayor a 15 microgramos/min. Persistente mas allá del año del periodo agudo.

Mortalidad del 4% en el periodo agudo por isquemia del SNC o miocardio.

Al año:

Clearance de creatinina normal sin proteinuria---→ más 40%

Clearance de creatinina normal con proteinuria -→ 6%

45% con caída del FG

A los 3 años. (Se toma esta edad de corte porque da idea del pronóstico)

62% normales

14% con proteinuria

24% con Insuficiencia renal crónica (IRC)

A los 10 años:

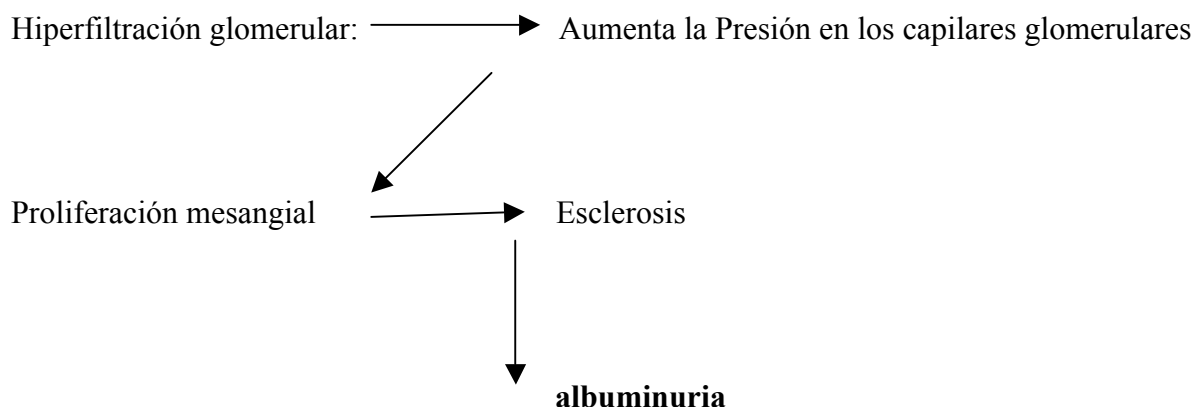
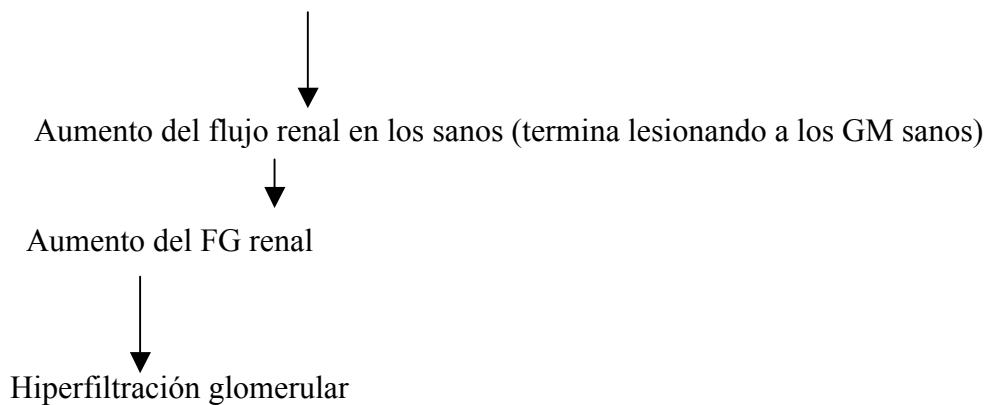
68% normales

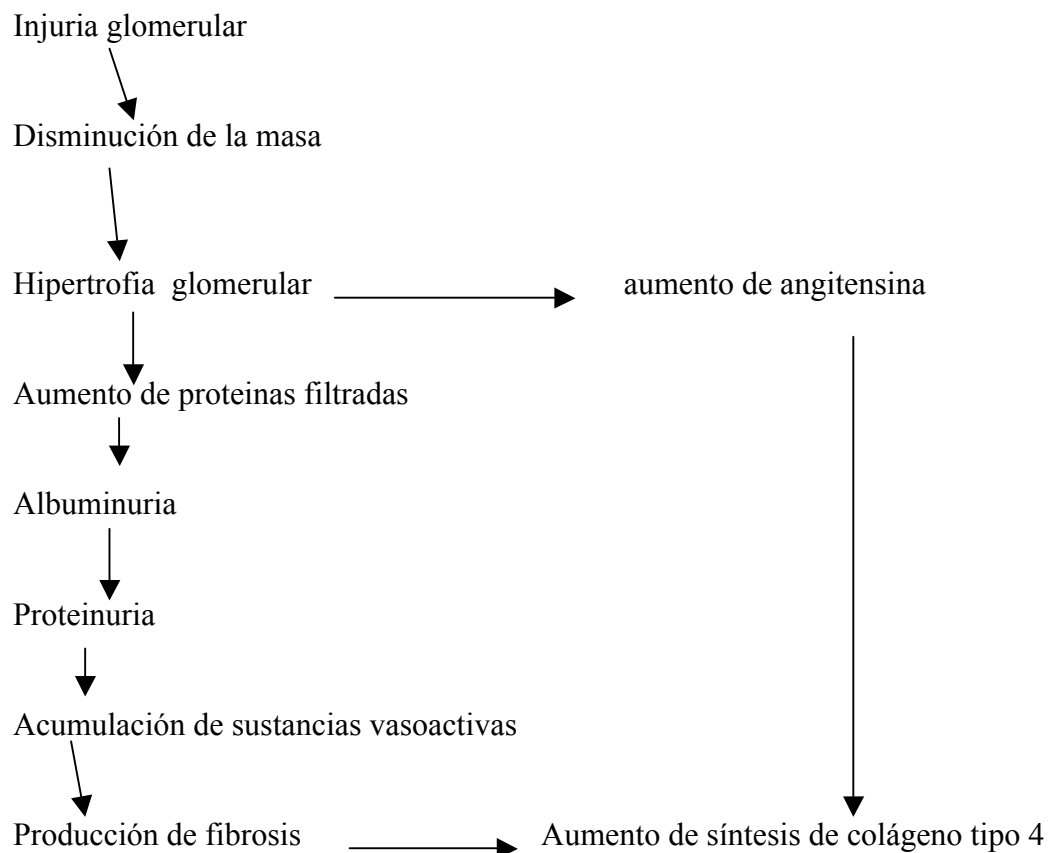
18% proteinuria

20% entran en plan de diálisis y transplante.

¿Que lesión subyace?

1- Agudo: pérdida de masa neuronal, se relaciona con los días de diálisis.





Albuminuria:

Detección de albúmina en pequeñas cantidades en orina
 Precozmente se diferencian los pacientes de riesgo

Orina normal	primera orina mañana	orina minutada
Orina 24 horas	alb U/ creat. U Microgs/mg o mg/g	microgs/min
(Normal): <30	<30	<15
(Albuminuria): 30-299	30-299	15-200

Seguimiento de proteinuria e IRC

Dieta normoproteica y normosódica

Inhibidor de angiotensina → Enalapril (-ECA)

Losartan (bloq At 1)

Con la disminución de la hiperfiltración desaparece la albuminuria

Se estabiliza el filtrado.

Seguimiento del niño con SUH D +

- 1- Crecimiento y desarrollo: Uso de curvas habituales. Seguimiento anual con ecografía de riñón porque puede disminuir su crecimiento. Evitar sobrepeso y obesidad para no sumar factores que favorezcan la hiperfiltración. Uso de tablas que relacionan el crecimiento del niño con el del riñón.
- 2- Dietas y recomendaciones: Dieta normoproteica, con aporte calórico adecuado para lograr un adecuado crecimiento. Dieta normosódica
- 3- Seguimiento de albuminuria: Anual. Urea, creatinina, microalbuminemia, ionograma, eco renal. Pubertad: evaluar la repercusión sobre la microalbuminuria (puede subir en la etapa puberal y caer el valor normal en el pospuberal), si aumenta, ser exhaustivo con la dieta normoproteica y consultar con Nefrología. Enalapril si tenía valor alto de microalbuminuria. En la pubertad sube muchísimo. Evaluar sin cuadros febriles y sin ejercicio previo.
- 4- Relación con otros tratamientos: evitar el ibuprofeno en pacientes que usan enalapril como tratamiento antiproteinúrico.

Enalapril: ante deshidratación y vómitos, suspender hasta que este bien.

Complicaciones:

- 1 – Insuficiencia Renal (IR)
- 2 - Hipercalcemia
- 3 - Hipercalcemia e IR

Recomendaciones

- 1- dieta
- 2- seguimiento de función renal anual con microalbuminuria y crecimiento renal
- 3- evitar obesidad
- 4- aparición microalbuminuria . Indicador precoz.

Interrogantes:

- 1- embarazo
- 2- vejez
- 3- alta ? NUNCA

PROTEINURIA

Presencia en orina de proteínas mayor al rango fisiológico → 0,5% (en edad pediátrica)

Diagnóstico

Se establece en general por tira reactiva:

- negativa = <15 mg/dl
- vestigios = 15 mg/dl
- + = 30 mg/dl
- ++ = 100 mg/dl
- +++ = 300 mg/dl
- ++++ = 2000 mg/dl

Estimación cuantitativa

Proteinuria fisiológica

	mg/l	mg/kg/día (hasta 30 kg)	mg/m ² /h
Orina 24 hs	150	5	4

	Niño <2 años	Niño >2 años
Índice Prot u / Creat u	0.5	0.2 (1ª orina de la mañana sin fiebre ni infección)

Proteinuria Rango significativo

	Mg/ml	mg/kg/día (hasta 30 kg)	mg/m ² /h
Orina 24 hs	< 3000	< 50	< 40

	Niño <2 años	Niño >2 años
Índice Prot u / Creat u mg/mg	0.5 a 2	0.2 a 2

Proteinuria Rango Nefrótico

	Niño <2 años	Niño >2 años
Índice Prot u / Creat u mg/mg	≥ 3	≥ 3

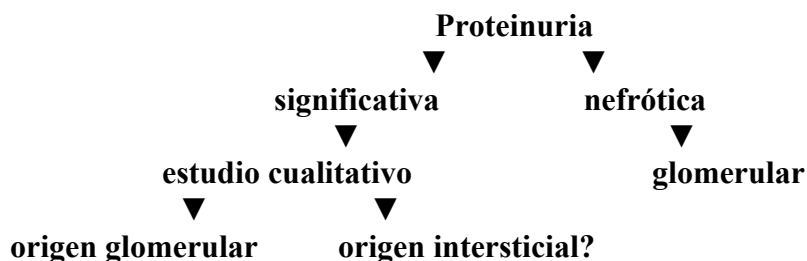
Estimación cualitativa

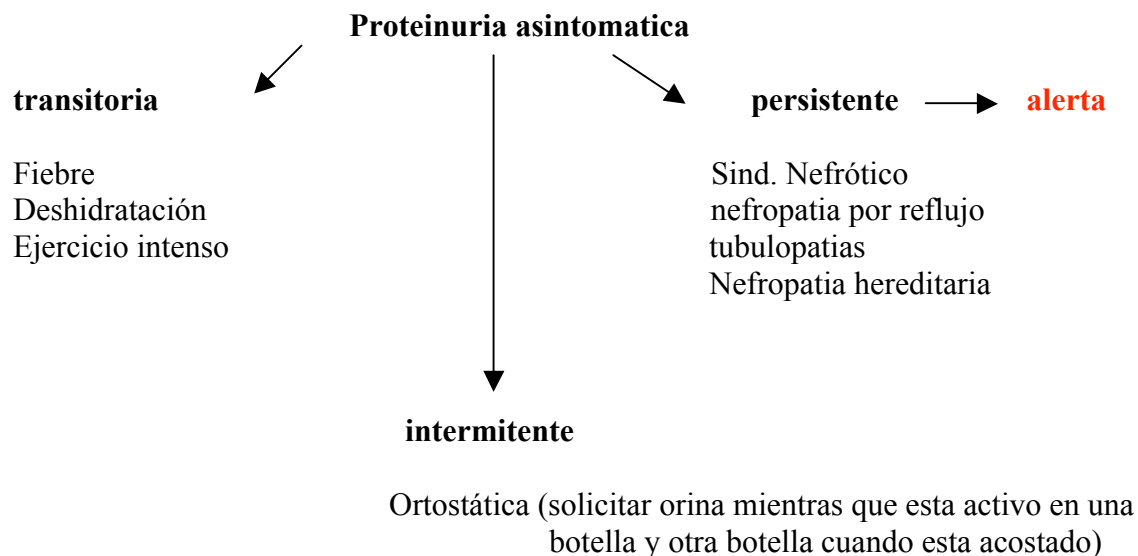
Proteinuria fisiológica

tubular	Tamm-Horsfal	50%
plasmática	Albumina	20%
	IgG	10%
	IgM	0.5%
	Transferrina	2%
	β 2microglobulina	0.07%

Si aparecen proteínas en la orina: falla a nivel del polo glomerular o túbulos

La presencia de proteinuria nefrótica se debe al aumento de proteínas de origen glomerular (albumina, IgG) implica un trastorno de la barrera de filtración glomerular

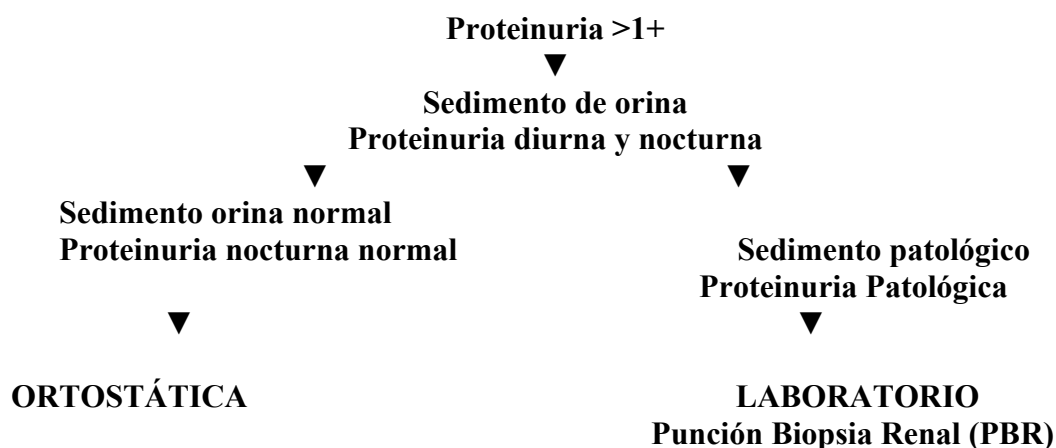




Criterio de menor gravedad: intermitente o /y transitoria

La presencia de proteinuria persistente alerta sobre la presencia de una enfermedad renal potencialmente importante

Algoritmo diagnóstico



¿Qué valor tienen los síntomas acompañantes?: muy relevantes

- Edema
- Hipertensión
- Fiebre
- Hepatomegalia
- Detención del crecimiento
- Pérdida de peso

Estudios para el diagnóstico etiológico de Proteinuria persistente

Urea, creatinina, Ionograma, EAB, Proteinograma, C3-C4, AntiDNA, VDRL, Serología Hepatitis B, C y HIV, Ecografía renal y **PBR**

Excreción urinaria de Albuminuria ²⁹

	Orina de 24 hs mg/24 hs	Cociente Alb u /creat u μ/mg o mg/g	Orina Minutada μ/min
Normal	< 30	< 30	<15
Albuminuria	30-299	30-299	15-200

Agradecimientos:

A la valiosa colaboración a la participante del Curso: Dra. María Virginia Baglietto por sus aportes para la elaboración de este material

²⁹ Remuzzi G, Schieppati A, Ruggenenti P.. N Engl J Med 2002;346:1145-1151